

唾液腺における早期老化：
耳下腺、顎下腺、舌下腺を横断した複合的解析

柴垣 皓一

論文内容の要旨

唾液腺は加齢に伴い分泌機能が低下し、口腔乾燥や齲蝕・歯周病リスク上昇の一因となる。しかし、老年期における萎縮や線維化が顕在化する以前、例えば中年期に生じる早期老化の実態は十分に解明されていない。本研究は、エピジェネティック制御因子である *Jumonji domain-containing 3* (*Jmjd3*)、増殖マーカーである *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA)、老化マーカーである $p16^{INK4a}$ に着目し、成熟期（18 週齢）と中年期（48 週齢）の雌雄マウスにおける耳下腺（PG）、顎下腺（SMG）、舌下腺（SLG）の変化を複合的に解析することを目的とした。ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色、Alcian blue（pH 2.5）、periodic acid-Schiff 染色を用いた組織学的解析と抗 *Jmjd3* 抗体、抗 PCNA 抗体、抗 $p16^{INK4a}$ 抗体を用いた免疫組織化学的解析を行い、組織構造と細胞内局在の変化を検討した。さらに体重、唾液腺重量、陽性細胞率および遺伝子発現について統計学的解析を行い、以下の結果を得た。

1. 体重は 18 週齢より 48 週齢で有意に増加したが、腺重量に週齢による差は認められなかった。
2. 組織学的には、48 週齢で PG と SMG の小葉内にリンパ球浸潤を認めたが、SLG では浸潤を認めなかった。
3. 免疫組織化学的解析では、三大唾液腺全てにおいて両週齢共に抗 *Jmjd3* 抗体、抗 PCNA 抗体および抗 $p16^{INK4a}$ 抗体の陽性細胞を認めたが、その局在は腺種、週齢、性別によって異なっていた。
4. 陽性細胞数の定量解析では、SMG において PCNA が 18 週齢よりも 48 週齢で減少し、SMG と SLG において $p16^{INK4a}$ が 18 週齢よりも 48 週齢で増加した。
5. 遺伝子発現解析で週齢差が認められたのは PG の *Jmjd3*、SLG の PCNA および SMG と SLG の $p16^{INK4a}$ だった。*Jmjd3* は 18 週齢よりも 48 週齢で減少し、PCNA と $p16^{INK4a}$ は 18 週齢よりも 48 週齢で増加した。それ以外、週齢による差は認められなかった。

論文審査の結果の要旨

本研究はマウス唾液腺の加齢に伴う早期老化の発現の可能性について精査したものである。その結果、マウス唾液腺では老年期前の中年期の段階から耳下腺と顎下腺の小葉内でリンパ球浸潤が出現することを示し、*Jmjd3*、PCNA および $p16^{INK4a}$ の免疫組織学的な陽性細胞数と遺伝子発現の変動を明らかにした。以上の複合的解析により、唾液腺の早期老化の実態が多角的に示された。これらは、唾液腺の加齢変化に関する新規知見を提供するものであり、博士（歯学）の学位に値するものと審査する。

主査 春原 正隆
副査 佐伯 周子
副査 隅田 由香

最終試験の結果の要旨

柴垣 皓一に対する最終試験は、主査 春原 正隆 教授、副査 佐伯 周子 教授、副査 隅田 由香 教授によって、主論文を中心とする諸事項について口頭試問が行われ、優秀な成績で合格をした。